

# 「本態性高血圧者の運動時の血圧に 及ぼすレニン・アンジオテンシン 系抑制の効果」

鈴 井 正 敏

## I 緒 言

近年、循環器系疾患や糖尿病等の疾病に対して運動による治療が盛んになっている。本態性高血圧症に対しても早くから運動の効果が報告され研究が続けられている。<sup>6)</sup>しかしながら本態性高血圧者のなかには、非常に軽度の運動負荷に対しても大きな血圧の上昇を示す者がおり、この様な場合には運動療法に危険性が伴う。この原因としては、カテコールアミンの感受性の亢進などが考えられているが、<sup>25)</sup>塩田らによれば、本態性高血圧者は運動時にレニン・アンジオテンシン系及びアルドステロンが正常者に比べ増大したことを報告している。

生体の血圧はレニン・アンジオテンシン系や交感神経といった昇圧系とカリクレイン・キニン系、プロスタグランディンといった降圧系が複雑に絡み合いながら至適に維持されている。<sup>1)</sup>そのなかでもアンジオテンシンⅡは生体内における最も強い昇圧性物質とされており、<sup>2)</sup>血圧の維持及び体液調節において重要な役割を果たしている。<sup>21)</sup>また、このレニン・アンジオテンシン系は運動強度の増大に伴って活性化することが知られており、<sup>26)</sup>運動中の昇圧にも影響を与えていることが考えられる。したがって、本態性高血圧者の運動におけるこのレニン・アンジオテンシン系の亢進は、大きな昇圧をもたらす可能性を示唆している。

Table 1 Physical characteristics of subjects

subject	sex	age (years)	height (cm)	weight (kg)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
A	female	49	151.9	50.6	130	90
B	male	57	170.0	83.3	148	110

そこで本研究では、本態性高血圧者に対してアンジオテンシンⅡの生成を薬剤により阻害した条件の下で運動負荷試験を行い、運動時昇圧の機序をレニン・アンジオテンシン系の側面から検討した。

## Ⅱ 方 法

### 1. 被検者

被検者は、本態性高血圧者男女各1名である。被検者の年齢及び身体的特性については表1に示した。被検者の安静時の血圧は、女性の被検者Aでは収縮期130mmHg、拡張期90mmHg、男性の被検者Bでは収縮期148mmHg、拡張期110mmHgであった。また、実験に先だち座位安静においてアンジオテンシン変換酵素阻害剤である captopril 25mg を投与し血圧が低下することを確認した。

### 2. 実験手順 (図1)

午前10時実験室に来室後、完全排尿を行い30分間座位安静を保持させた。その後の血圧、心拍数の測定、採血及び採尿時間、回数については図1に示した。

運動負荷にはモナーク社製自転車エルゴメーターを用い、回転数は50rpmに固定した。運動強度は被検者の年齢より最大心拍数 (HR<sub>max</sub><sup>9)</sup> を求め、その25%、50%、75%を目標に設定した。最初に行った対照実験では、実際の負荷が目標強度に達するように心拍数の変化を観察しながら自転車エルゴメーターの負荷を調節した。次の captopril 投与実験では、対照実験と同じ負荷設定で行い、心拍数による負荷の調節は行わなかった。運動時間は25%及び50%

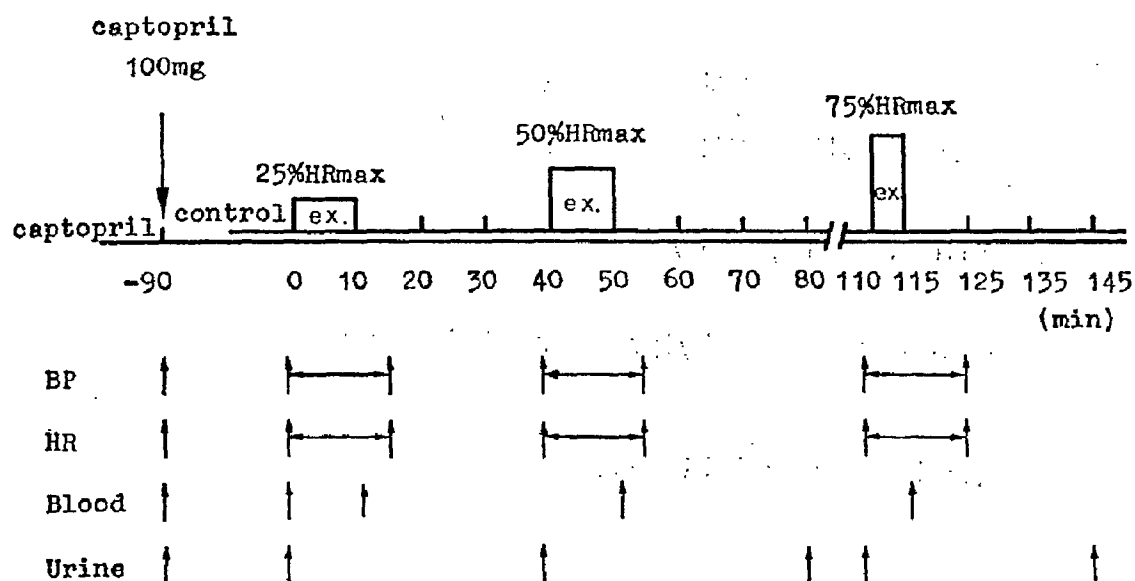


Fig. 1 Protocol of experiment.

HRmax test を10分間、75%HRmax test を5分間とした。運動負荷試験は、最初25% HRmax test を、その後30分間座位安静の後、50%HRmax test を、さらに60分間座位安静の後、75%HRmax test を実施し、30分間座位安静を保持させ回復過程を観察した。その後、昼食（食パン2枚、ポテトサラダ、牛乳200ml）をとらせ、30分間安静を保持させた後、血圧、心拍数の測定、採血及び採尿を行った。つづいて captopril 100mg を水200ml にて経口投与し、さらに90分間座位安静を保持させた。以後、対照実験と同様の運動負荷試験を実施した。実験室の温度は21~24℃、湿度は約60%であった。被検者の服装は、トレーニング用のシャツ及びパンツとした。

また、以後 25% HRmax test を軽運動、50% HRmax test を中運動、75% HRmax test を強運動とする。

### 3. 測定項目及び測定方法

血圧の測定は、PARAMA 社製自動血圧計 (NONSTETHO 7) によって運動中は1分毎に肘動脈圧を測定した。心拍数は東京体育社製 Pulse meter により連続的に観察し、その値を平均した。

血液及び尿の測定項目及び方法は、血漿レニン活性 (PRA, RIA法)<sup>13)</sup>、血漿アンジオテンシンII (Ang II, RIA法)<sup>28)</sup>、血漿アルドステロン (Ald, RIA法)<sup>24)</sup>、



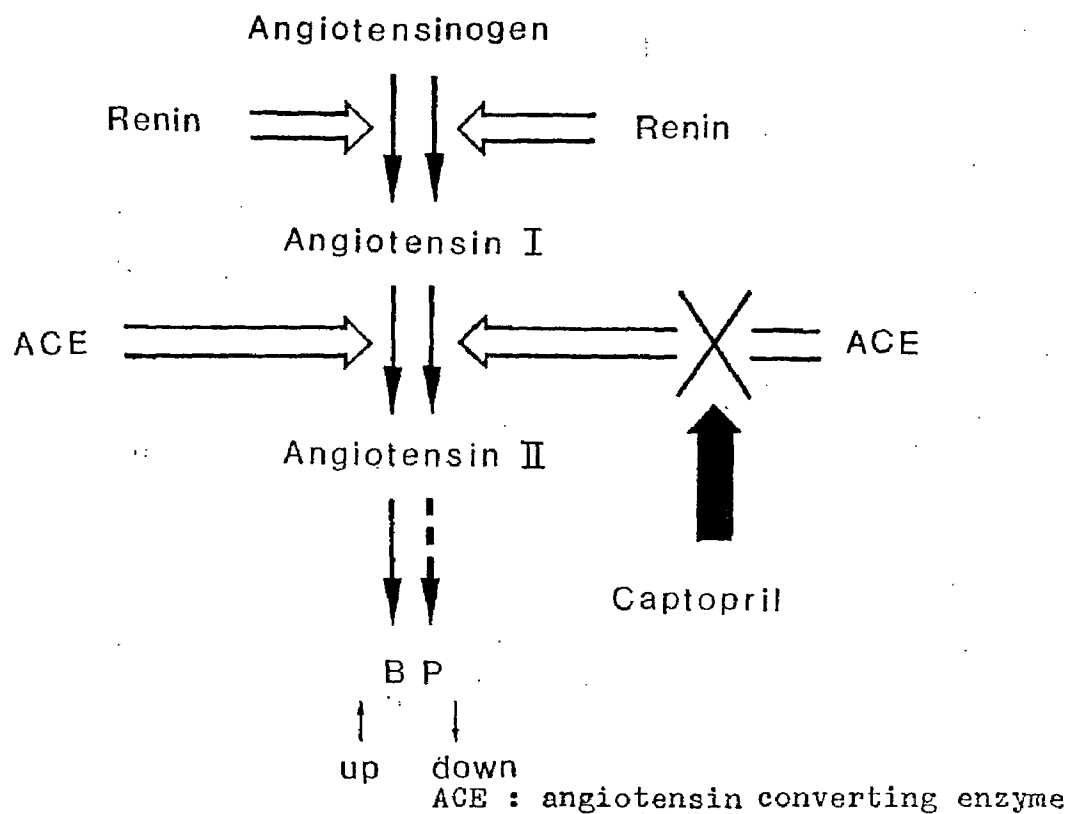


Fig. 3 Relationship between R. A system and captopril.

アンジオテンシン II の生成抑制には変換酵素阻害剤である captopril (P-3-mercapto-2-methylpropanoyl-L-proline, SQ 14, 225, 三共株式会社, 商品名カプトリル) を用いた。

Captopril の構造と作用を図 2 に示した。Captopril はアンジオテンシン I (Ang I) をアンジオテンシン II に変える酵素 (アンジオテンシン変換酵素, ACE) の構造中でアンジオテンシン I の結合部位を競合的に占有する。そのため、アンジオテンシン I からアンジオテンシン II への変換が阻害される。<sup>2), 16), 22)</sup> アンジオテンシンは I から II になることによって初めてのその生理的活性が得られるので変換が阻害されれば血管収縮等の作用は生じてこない。したがって、この酵素の阻害によって血圧は低下する (図 3)。

Captopril 100mg を経口投与した場合, その降圧効果は一般に 15~17 分で出現し, その最大効果は 60~180 を分まで得られる。さらに効果が消失するまでには 360~390 分までかかる。

### Ⅲ 結 果

血圧の動態を図4—(1), (2)に被検者A, Bについてそれぞれ示した。被検者Aでは軽運動において収縮期 ( $p < 0.05$ ), 拡張期 ( $p < 0.01$ ) とともに captopril 投与時が低値を示した。中運動では拡張期のみが有意 ( $p < 0.01$ ) に低くなり, 収縮期には差が認められなくなった。さらに, 強運動では収縮期, 拡張期ともに差が認められなくなった。被検者Bにおいてもほぼ同様な変化を示したが, 中運動の収縮期においても captopril 投与時で有意 ( $p < 0.05$ ) な低値を示した。

図5—(1), (2)には心拍数の変化をそれぞれ示した。被検者Aでは軽運動において captopril 投与時の方が有意 ( $p < 0.01$ ) に高く, 被検者Bでも軽及び中運動において captopril 投与時が有意 ( $p < 0.001$ ) に高値を示した。

運動中の心拍数と血圧の関係を図6—(1), (2)にそれぞれ示した。被検者Aでは captopril 投与時に心拍数の低い方では収縮期, 拡張期ともに低くなっているが, 心拍数が高くなるにつれてその差は収縮期, 拡張期とも小さくなった。被検者Bについても同様であるが, 収縮期については被検者Bの方がその傾向を顕著に示している。

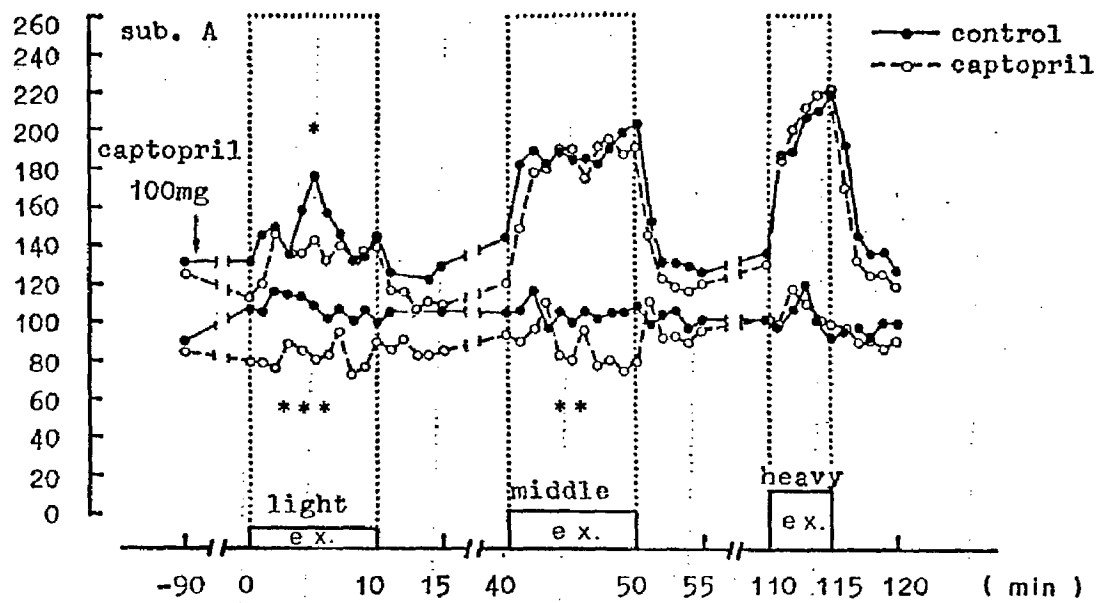
表2にその他の結果を示した。

血漿レニン活性は被検者Aにおいて captopril 投与時に運動前までに明らかな上昇がみられた。しかし, 運動中は対照実験でみられたような運動強度との対応とは異なり, 強度の増加に対し減少する傾向を示した。

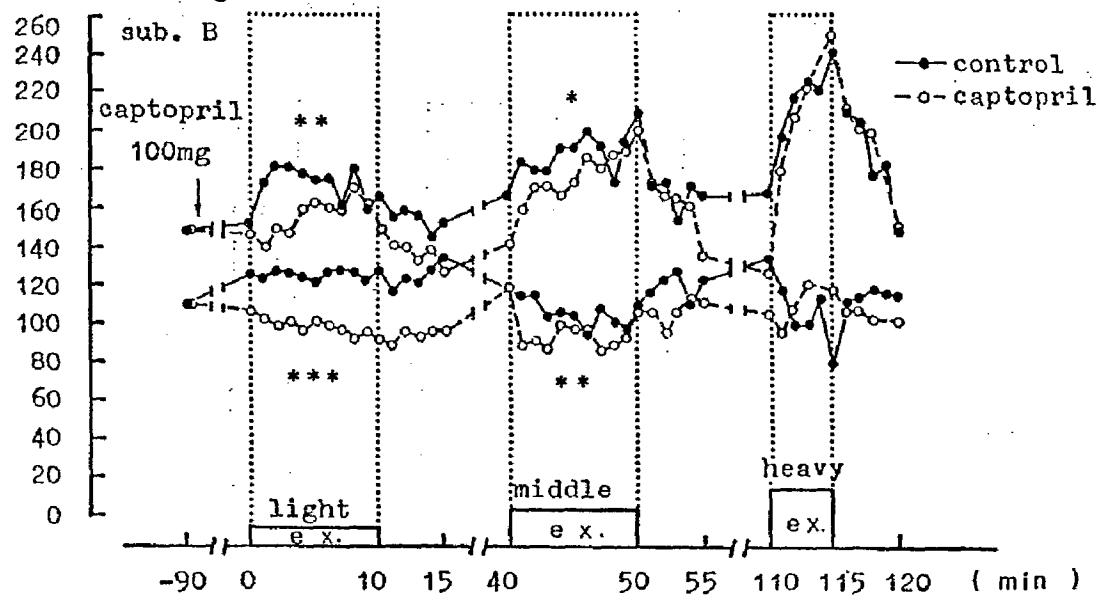
アンジオテンシンⅡは対照実験では軽運動後に低下を示したものの, 中運動, 強運動では増加した。増加の程度は強運動に比べ中運動の方がやや大きかった。これに対し captopril 投与時では中運動を除いて運動後の増加はみられなかった。

アルドステロンは対照実験では中運動までは運動強度の増加に伴った上昇を示したが, 強運動での増加は小さなものであった。Captopril 投与時では軽運動, 中運動で若干の増加を示すもののほとんど変化しなかった。

(1) BP (mmHg)



(2) BP (mmHg)

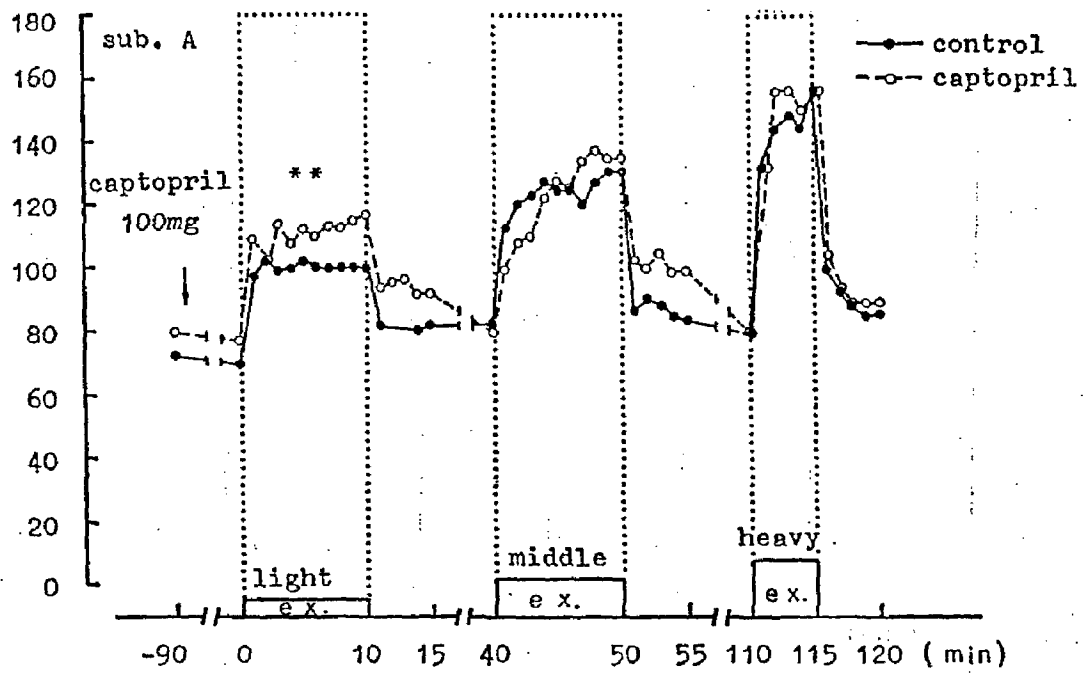


\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ , \*\*\*:  $p < 0.001$

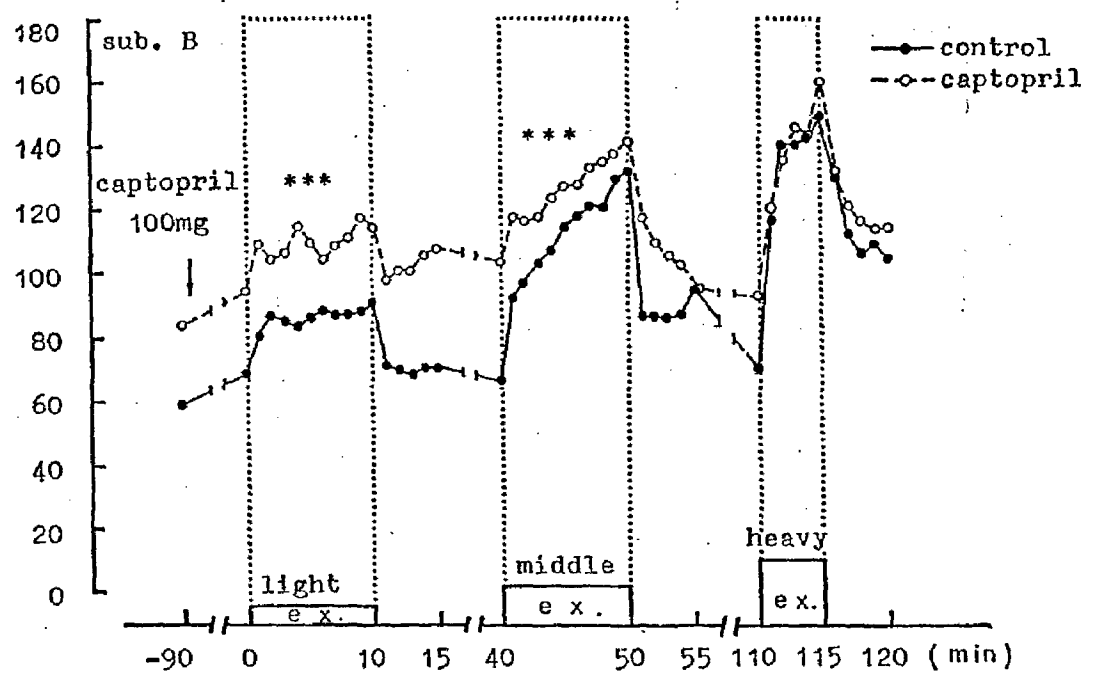
Fig. 4 Changes in blood pressure during and after graded cycle exercise in hypertensive patients (25, 50, 75% HRmax).

同様にレニン・アンジオテンシン系の結果を被検者Bでみると、血漿レニン活性は対照実験と captopril 投与時でほぼ同様な変化を示した。しかし、変化量は captopril 投与時の方が大きかった。アンジオテンシンIIは captopril 投与時に軽、強運動で低下、中運動でも上昇は少なかった。アルドステロンは captopril 投与時に強運動を除いて低値を示した。

(1) HR (beats/min)



(2) HR (beats/min)



\*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$

Fig. 5 Changes in heart rate during and after graded cycle exercise in hypertensive patients (25, 50, 75% HR max).



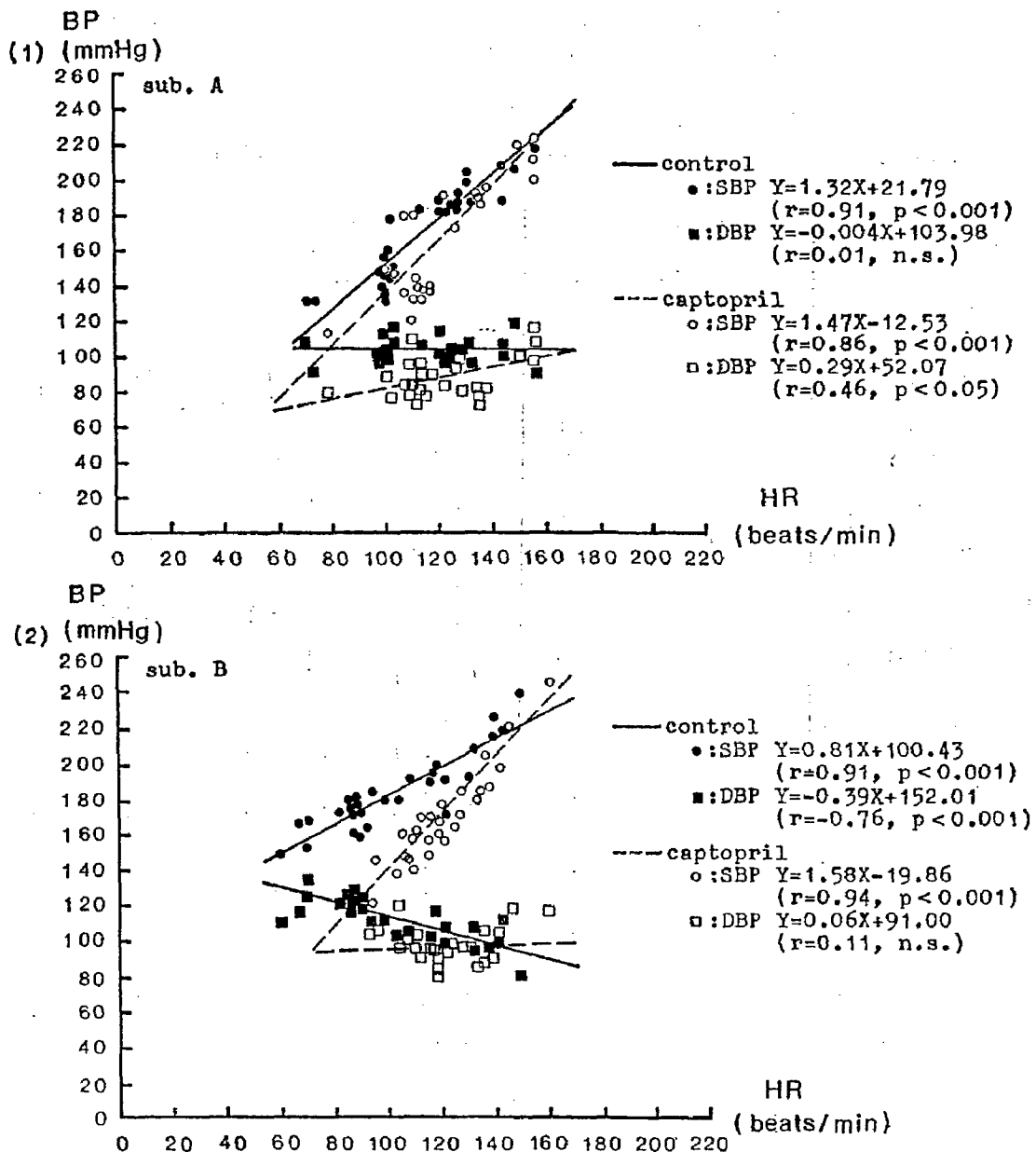


Fig. 6 Relationship between HR and BP during graded cycle exercise in hypertensive patients (25, 50, 75% HR max).

カテコールアミンの尿中排泄量の変化は、被検者Aではアドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンのいずれも captopril 投与時の方が高値を示した。同様に被検者Bではアドレナリンでは大差が無かったものの、ノルアドレナリン、ドーパミンではいずれも captopril 投与時が高値を示した。

運動後のナトリウム・クリアランスは、captopril 投与時、被検者Aでは増

Table 2 Comparison of PRA, plasma angiotensin II, aldosterone, urine adrenaline, noradrenaline, dopamine, serum Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, creatinine clearance, Na clearance, free water reabsorption, serum water and change of plasma volume before and after graded cycle exercise in hypertensive patients.

sub. A

C:control, E:captopril, ():accumulation

item	before		after ex.		
	captopril	ex.	light	middle	heavy
PRA (ng/ml/hr)	C —	0.9	1.0	2.1	2.5
	E 2.5	12.1	11.7	8.7	7.5
Ang II (pg/ml)	C —	32	26	38	36
	E 29	32	30	35	31
Ald (ng/dl)	C —	8.3	14.7	17.6	10.4
	E 8.4	8.4	9.5	8.9	8.1
Ad (μg/hr)	C —	0.98	1.00 (1.98)	1.28 (3.26)	1.44 (4.70)
	E 1.56	1.16	1.48 (2.64)	1.46 (4.10)	2.02 (6.12)
NAd (μg/hr)	C —	5.0	5.2 (10.2)	7.4 (17.6)	8.1 (25.7)
	E 11.2	10.3	12.4 (22.7)	12.4 (35.1)	13.1 (48.2)
DA (μg/hr)	C —	18.6	18.2 (36.8)	22.1 (58.9)	20.3 (79.2)
	E 26.6	27.5	31.2 (58.7)	33.2 (91.9)	32.3 (124.2)
SNa (mEq/l)	C —	141.8	138.7	140.3	141.0
	E 136.3	137.3	138.7	138.6	140.1
SK (mEq/l)	C —	3.88	4.00	4.20	4.32
	E 3.31	3.52	3.61	3.82	3.86
Gcr (ml/min)	C —	68.1	69.2	70.7	61.0
	E 78.5	65.2	91.8	63.5	51.9
CNa (ml/min)	C —	0.41	0.24	0.17	0.07
	E 0.16	0.03	0.17	0.19	0.26
TH <sub>2</sub> O (ml/min)	C —	0.67	0.54	0.46	-0.19
	E -0.88	-1.13	-0.60	-2.65	-2.82
SW (%)	C —	91.7	91.7	91.5	91.3
	E 91.8	92.0	91.8	91.6	91.2
%ΔPV (%)	C —	base	-0.2	-6.9	-11.3
	E base	3.1	1.1	-7.9	-5.9

sub. B

item	before		after ex.		
	captopril	ex.	light	middle	heavy
PRA (ng/ml/hr)	C —	1.8	2.3	3.9	3.3
	E 3.2	3.5	4.4	6.7	5.4
Ang II (pg/ml)	C —	23	20	28	27
	E 20	28	23	31	25
Ald (ng/dl)	C —	8.2	9.6	11.2	10.1
	E 6.7	2.5	3.4	5.5	10.3
Ad (μg/hr)	C —	0.62	0.54 (1.16)	0.41 (1.57)	0.38 (1.95)
	E 0.35	0.38	0.45 (0.83)	0.42 (1.25)	0.54 (1.79)
NAd (μg/hr)	C —	6.8	6.8 (13.6)	5.4 (19.0)	6.2 (25.2)
	E 6.6	8.3	9.6 (17.9)	8.8 (26.7)	8.9 (35.6)
DA (μg/hr)	C —	29.2	25.4 (54.6)	17.0 (71.6)	21.5 (93.1)
	E 24.5	36.0	42.7 (78.7)	35.9 (114.6)	32.4 (147.0)
SNa (mEq/l)	C —	147.3	146.3	147.8	152.7
	E 143.9	145.9	149.0	—	153.0
SK (mEq/l)	C —	3.97	4.04	4.60	4.73
	E 3.79	4.25	4.32	4.64	5.21
Ccr (ml/min)	C —	58.8	46.4	32.6	33.1
	E 37.3	50.1	60.3	44.8	39.2
CNa (ml/min)	C —	0.24	0.08	0.04	0.13
	E 0.04	0.13	0.10	0.07	0.17
TH <sub>2</sub> O (ml/min)	C —	0.24	0.15	0.06	0.06
	E 0.13	0.10	0.03	0.07	-0.30
SW (%)	C —	91.2	91.0	90.3	89.5
	E 91.0	91.2	90.6	90.4	89.3
%ΔPV (%)	C —	base	-3.9	-15.9	-23.9
	E base	0.7	-0.2	- 8.8	-15.3

加、被検者Bでも増加する傾向を示した。

自由水の再吸収率は captopril 投与時に低くなる傾向を示した。

#### IV 考 察

Captopril のアンジオテンシンⅡの抑制に関しては、Ferguson<sup>7)</sup>らが正常者について検討しており、20mg の投与でアンジオテンシン変換酵素の完全なブロックが少なくとも2時間以上続くことを報告している。本実験でも運動中のアンジオテンシンⅡの上昇は抑制された。これに対し血圧は、運動強度が低いうちは収縮期、拡張期とも対照に比べ明らかに低値を示した。しかし、運動強度が増大するにつれてその差は小さくなり、運動強度が高いところでは差はなくなった。

運動強度の低いところでみられた昇圧の抑制はとくに拡張期において明らかである。拡張期血圧は一般に末梢抵抗を反映するとされている。一方、アンジオテンシンⅡは末梢血管、とくに前毛細血管を収縮させて抵抗を増大させる。したがって、アンジオテンシンⅡの生成をブロックすることにより末梢抵抗の増大を抑制することができる。つまり、ここで得られた昇圧の抑制はアンジオテンシンⅡの生成阻害の影響であると考えられる。Fagard<sup>5)</sup>らは高血圧者20名に captopril を投与し、自転車エルゴメータを用いAT強度までの運動を行わせている。このとき、血圧は収縮期、拡張期とも対照実験よりも低く、これは本実験の軽運動、中運動で得られた結果と同様である。以上のことより、高血圧者において、比較的低い強度の運動ではアンジオテンシンⅡの血圧調節における役割は大きいと考えられる。

しかしながら、本実験の運動強度の高いところでは運動時の昇圧抑制はみられなくなった。Pickering<sup>20)</sup>らは中等度の本態性高血圧者13名に同じく captopril を投与し、約70% HRmax まで Bruce test を行った。その結果、対照に比べ収縮期血圧は変わらず、拡張期も低下の程度は小さかった。これは本実験の中運動から強運動にかけて得られた結果と同様である。つまり、運動強度の高いところではアンジオテンシンⅡの生成阻害が昇圧の抑制につながっていない。

Pickering らはさらに同じ運動に対し  $\beta$ -ブロッカーであるプロプラノロールを投与している。このとき血圧は収縮期、拡張期とも対照実験に比べ低い値を示した。つまり、運動強度が高くなるにつれて、レニン・アンジオテンシン系よりも交感神経系の方が血圧調節に関してより多くを支配してくることが推測される。交感神経の活性は運動強度に伴って増加するとされており、また、伊藤<sup>10)</sup>らによれば血漿カテコールアミンは運動の50~70%強度を超えると急激に増大するとされている。したがって、強度が高くなるにつれてアンジオテンシン II の抑制の効果がこれらの影響におおわれてしまったことが考えられる。

## V ま と め

本態性高血圧者に対して、アンジオテンシン II の生成を阻害して運動を行わせることにより、運動時昇圧現象の機序をレニン・アンジオテンシン系の側面から検討した。

実験ではレニン・アンジオテンシン系の関与が考えられる本態性高血圧者2名を被検者とした。運動は自転車エルゴメーターを用い、3段階の強度で行った。運動強度は25%HRmax, 50%HRmax, 75%HRmax とし、以下それぞれ軽運動、中運動、強運動と称した。このとき、アンジオテンシン変換酵素阻害剤である captopril を経口投与し、アンジオテンシン II の生成を抑制した。

その結果、アンジオテンシン II の運動後の上昇は対照実験に比べ低値を示した。運動中の血圧は、軽運動では収縮期、拡張期ともそれぞれ平均 14mmHg (被検者A :  $P < 0.05$ , 被検者B :  $P < 0.01$ ), 25mmHg (ともに  $P < 0.001$ ) と低値を示した。中運動では被検者Aは収縮期で低下せず、拡張期で17mmHg ( $P < 0.01$ ) の低下を示した。被検者Bでは収縮期 10mmHg ( $P < 0.05$ ), 拡張期 11mmHg ( $P < 0.01$ ) の低下を示した。しかし、強運動では血圧の低下は認められなくなった。一方、交感神経の活性は運動強度に伴い上昇し、副腎髄質からのカテコールアミンの放出が盛んになる。

以上のことより、本態性高血圧者の運動時の昇圧に対して、アンジオテンシン II の生成阻害は、低い強度であれば抑制効果をもたらすものの運動強度の増

加とともにその効果は少なくなることが明らかになった。すなわち、高血圧者の運動療法を考える際に、薬剤による降圧を併用したとしても強度設定には十分な注意を払わなければならないことが示唆された。

#### 文 献

- 1) 阿部圭志 (1984) : 血管作動性物質—カリクレイン・キニン系とプロスタグランディン系—, 医学のあゆみ, 130 (13), 905—911.
- 2) 青井 渉 (1984) : アンジオテンシン変換酵素抑制薬, 医学のあゆみ, 130 (13), 1069—1075.
- 3) Brunner, H. S., Gavras, H., Waeber, B., Kershaw, G. R., Turini, G. A., Vukovich, R. A., McKinstry, D. N. and Gavras, I. (1979) : Angiotensin converting enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Ann. Intern. Med.*, 90, 19—23.
- 4) Cushman, D. W., Cheung, H. S., Sabo, E. F. and Onbetti, M. A. (1978) : Design of new antihypertensive drugs : Potent and specific inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 21(3), 176—182.
- 5) Fagard, R., Lijnen, P. and Amery, A. (1982) : Hemodynamic response to captopril at rest and during exercise in hypertensive patient. *Am. J. Cardiology*, 49, 1569—1571.
- 6) 福田市蔵, 黒川義澄 (1986) : 運動療法, 日本臨牀, 1986春季増刊, 高血圧, 597—606.
- 7) Furguson, R. K., Brunner, H. R., Turini, G. A. and Gavras, H. (1977) : A specific orally active inhibitor of angiotensin-converting enzyme in man. *Lancet*, 1(8015), 775—778.
- 8) 玄番昭夫 (1982) : ナトリウム・カリウム, 日本臨牀, 1982年秋季増刊, 血液・尿化学検査, 344—349.
- 9) 池上晴夫 (1982) 運動処方, 初版, 運動強度及び運動量の表し方, 朝倉書店, 東京.
- 10) 伊藤 朗 (1984) 運動療法とホルモン分泌, ホルモンと臨床, 32(6), 39—43.
- 11) 木村玄次郎, 伊藤敬一, 池田正男 (1983) : 循環血漿量・細胞外液量・体内水分量の算出法, 日本臨牀, 1983秋季増刊, 体液, 732—744.
- 12) 清永 明, 荒川規矩男 (1986) : アンジオテンシン, 日本臨牀, 1986年春季増刊, 高血圧, 47—54.
- 13) 河野 剛 (1982) : 血漿レニン活性, 日本臨牀, 1982年秋季増刊, 血液・尿化学検査, 779—781.
- 14) 越川昭三 (1982) : 浸透圧, 日本臨牀, 1982年秋季増刊, 血液・尿化学検査, 360—362.
- 15) Kotchen, T. A., Hertley, L. H., Rice, T. W., Mougey E. H., Jones, L. G.

- and Mason, J. W. (1971) : Renin, norepinephrine and epinephrine response to graded exercise. *J. Appl. Physiol.*, 31(2), 178—184.
- 16) 萩原俊男, 小山佳克, 熊野雄一 (1984) : 変換酵素抑制薬, 総合臨牀, 33(2), 367—372.
- 17) Ohira, Y., Ito, A. and Ikawa, S. (1977) : Correlation of water content and solute concentration in blood during hemoconcentration. *J. Appl. Physiol.*, 42(5), 739—743.
- 18) 大石誠一, 佐藤辰男 (1982) : カテコールアミン, 日本臨牀, 1982年秋季増刊, 血液・尿化学検査, 589—595.
- 19) Ondetti, M. A., Rubin, B. and Cushman, D. W. (1977) : Design of specific inhibitors of angiotensin converting enzyme : New class of orally active anti-hypertensive agents. *Science*, 196(22), 441—444.
- 20) Pickering, T. H., Case, D. B., Sullivan, P. A. and Laragh, J. H. (1982) : Comparison of antihypertensive and hormonal effects of captopril and propranolol at rest and during exercise. *Am. J. Cardiology*, 49, 1566—1568.
- 21) 猿田享男 (1984) : 血管作動性物質と高血圧—レニン・アンジオテンシン系—, 医学のあゆみ, 130(13), 895—899.
- 22) 佐藤利平, 沢田 進, 日高 宏, 松崎加寿子 (1984) : アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 抑制剤, 日本臨牀, 42(2), 184—189.
- 23) 渋谷侃二, 石井喜八, 浅見俊雄, 宮下充正 (1979) : 体育学実験・演習概説, 初版, 身体機能, 大修館, 東京.
- 24) 清水直容, 吉田尚義 (1982) : アルドステロン, 日本臨牀, 1982年秋季増刊, 血液・尿化学検査, 611—613.
- 25) 塩田正俊, 鈴木政登, 井川幸雄, 小野幹雄 (1983) : 内分泌機能からみた高血圧者の身体運動, デサントスポーツ科学, 3, 213—223.
- 26) 鈴木政登 (1984) : 運動とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系, *J. J. Sports Sciences*, 3(6), 443—449.
- 27) 上田 智 (1982) : ヘモグロビン, 日本臨牀, 1982年秋季増刊, 血液・尿化学検査, 490—492.
- 28) 上野雄二, 増山善明 (1982) : アンジオテンシン II, 日本臨牀, 1982年秋季増刊, 血液・尿化学検査, 791—792.